

09/744621

500 Rec'd PCT/PTO 2 6 JAN 2001

MICROPARTICLES  
PRODUCED FROM  
CYCLOOLEFIN COPOLYMERS  
AND THEIR USE  
FOR CONTROLLED  
ACTIVE-SUBSTANCE RELEASE

Diether Rueppel  
Bernd Hahn  
Arnold Schneller  
Klaus Berger  
-and-  
Frank Osan

ENGLISH TRANSLATION  
OF  
INTERNATIONAL APPLICATION  
PCT/EP99/04642 ..... IFD: 07/03/99

-with-  
THREE (3) SHEETS OF DRAWINGS  
1998/F-085 ..... (8602\*22)

"Express Mail" mailing label  
number EE617838700

Date of Deposit  
-January 26, 2001-

I hereby certify that this paper or fee is  
being deposited with the United States Postal  
Service "Express Mail Post Office to  
Addressee" service under 37CFR 1.10 on the  
date indicated above and is addressed to BOX  
PCT, Commissioner for Patents,  
Washington, D.C. 20231

-Carrie A. McPherson-

(Typed or printed name of person mailing  
paper or fee)

Carrie A. McPherson  
(Signature of person mailing paper or fee)

10/4/2009

Page 10 of 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

M.H.

PCT/EP 99 / 04642

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	11 AUG 1999
WIPO	PCT

EJWU

EP 99/4642

## Bescheinigung

Die Hoechst Research & Technology Deutschland GmbH & Co KG in Frankfurt am Main/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mikrokapseln hergestellt aus Cycloolefinpolymeren oder  
Cycloolefincopolymeren und deren Verwendung zur  
kontrollierten Wirkstoffabgabe"

am 28. Juli 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Der Firmenname der Anmelderin wurde geändert in:  
Aventis Research & Technologies GmbH & Co KG.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 08 L, A 61 K und C 08 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 21. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

*Seest*

Ebert

Aktenzeichen: 198 34 025.7

## Beschreibung

Mikrokapseln hergestellt aus Cycloolefinpolymeren oder Cycloolefincopolymeren und deren Verwendung zur kontrollierten Wirkstoffabgabe

Die vorliegende Erfindung betrifft Mikrokapseln aus Cycloolefinpolymeren oder Cycloolefincopolymeren, ein Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen, vorzugsweise von Agrochemikalien, gegebenenfalls unter Verwendung von Formulier- und Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde.

In der modernen agrarchemischen Technologie werden Formulierungen und Wirkstoffkombinationen immer bedeutender, deren Anwendungsform Einfluß auf die Bioverteilung und Bioverfügbarkeit nehmen.

Mikrokapseln finden vor allem auf dem Gebiet von Depotformulierungen Anwendung, wobei der in den Mikrokapseln enthaltene Wirkstoff aufgrund der Mikrokapselhülle oder -matrix, statt sofort, verzögert freigesetzt wird - sogenannte kontrollierte Wirkstofffreigabe (controlled release). Insbesondere Mikrokapsel auf der Basis partikulärer Systeme, sogenannte Mikropartikel, die eine Teilchengröße im Bereich zwischen 1 -1000  $\mu\text{m}$  aufweisen, erweisen sich als aussichtsreiche Formulierungen.

Die kontrollierte Freigabe insbesondere von Agrochemikalien über einen längeren Zeitraum hat mehrere Vorteile. Zum einen kann das mehrfache Ausbringen der Agrochemikalien auf eine einmalige Applikation reduziert werden. Zum anderen werden lokale Über- und Unterdosierungen vermieden. Ein schnelles Ausschwemmen oder der Abbau der Wirkstoffe können verhindert werden.

Im Stand der Technik werden Mikrokapseln aus verschiedenen Materialien und mit verschiedenen Geometrien beschrieben. Entsprechend unterschiedlich sind die Herstellungsprozeduren. Bekannt sind Mikrokapseln aus Polyethylen oder Ethylen- Copolymeren. Ethylen-Cycloolefin Copolymere werden zwar im Zusammenhang mit Mikrokugeln erwähnt, nicht jedoch für die Wirkstofffreigabe sondern für Kleber und Pulverlacke (WO 97/48740). In JP 05080232 werden reine Polynorbornene zur Freigabe eines Parfums verwendet. Von Nachteil sind die hohen Verarbeitungstemperaturen der Polynorbornen-Homopolymeren.

Im Stand der Technik sind Druckschriften gegeben, die sich mit der Freigabe von Wirkstoffen aus Ethylen-(co)- polymeren befassen. In US 4,002,458 werden Kapseln mit Kern-Schale Geometrie beschrieben. Polyethylenhüllen werden mittels einer Düse aufgebracht. Es entstehen bis zu 2 Millimeter große Kapseln. Im Gegensatz zur Kern-Schale Geometrie ist bei der vorliegenden Erfindung der Wirkstoff in einer Polymermatrix eingebettet. Ethylen -Propylen-Copolymere werden in US 4,405,360 verwendet, nicht jedoch als Partikel sondern als plattenförmiger Spender. In US 4,299,613 werden Formkörper aus Ethylen-Vinylacetat Copolymere hergestellt; Mikrokapseln werden jedoch nicht erwähnt. EP 529975 beschreibt die Verwendung von Ethylen-Vinylacetat Copolymeren in Form von Granulaten. Häufiger werden auch Polyethylenglycole genannt (US 5,441,923), die jedoch wasserlöslich sind.

Mikrokapseln zur kontrollierten Wirkstofffreigabe aus Cycloolefinpolymeren oder -copolymeren sind im Stand der Technik nicht beschrieben und stellen in diesem Zusammenhang ein neuartiges Matrixmaterial dar.

Als vorteilhaft wird angesehen:

- Hervorragende Biokompatibilität und hohe Reinheit der Polymere als Matrixmaterial, so daß diese Werkstoffe ohne Gefährdung für Flora und Fauna als Basismaterialien für Mikrokapseln einsetzbar sind.

- Der geringe Gehalt an witterungsempfindlichen Doppelbindungen bewirkt eine hohe Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Mikrokapseln.
- Die hohe Fließfähigkeit des Basismaterials sorgt für eine erleichterte Verarbeitbarkeit.
- Die Dimensionsstabilität, mechanische Festigkeit, Steifheit und Härte der Matrixmaterialien führt zu verbesserter Handhabbarkeit der erfindungsgemäßen Mikrokapseln.

Hohe Beständigkeit der Mikrokapseln gegenüber Säuren, Laugen und polaren oder mäßig polaren Medien bedeuten Vorteile bei der Lagerung und bei der Handhabung.

- Die geringe Dichte des Matrixmaterials bietet Vorteile bei Transport, Lagerung und Anwendung.
- Durch die abgestufte Wärmeformbeständigkeit, die in weiten Bereichen variable Molmasse und den veränderbaren Kristallisationsgrad von Cycloolefincopolymeren kann das Eigenschaftsprofil des Matrixmaterials auf die jeweilige Anwendung hin abgestimmt werden.

Überraschenderweise zeigen Experimente, daß vorzugsweise Formulier- und Hilfsstoffe die gewünschte kontrollierte Freigabe von Wirkstoffen aus dem vorteilhaft beschriebenen Matrixmaterial bewirken.

Dies ist besonders überraschend, da die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikrokapseln als Konstruktionswerkstoffe eingesetzt werden (z.B. Topas®).

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, Mikrokapseln aus Cycloolefincopolymeren und Cycloolefinpolymeren, vorzugsweise Ethylen-Norbornen-Copolymeren, als Wirkstoffträger zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung geeigneter Formulier- und Hilfsstoffe, bereitzustellen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Mikrokapseln aus Cycloolefincopolymeren und Cycloolefinpolymeren, vorzugsweise Ethylen-Norbornen-Copolymeren, erhalten werden, welche gegebenenfalls unter der Verwendung von Formulier- und Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde, eine kontrollierte Freigabe der Wirkstoffe ermöglichen.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher Mikrokapseln erhältlich aus Cycloolefincopolymeren und Cycloolefinpolymeren (im folgenden „COC“). Im Sinne dieser Erfindung bedeutet Mikrokapsel ein Formgebilde aus Matrixmaterialien obiger Polymere im Sinne eines Mikropartikels mit einem mittleren Durchmesser von 1 bis 1000  $\mu\text{m}$  vorzugsweise 10-900  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 50-800  $\mu\text{m}$  und ganz besonders bevorzugt 100 - 600  $\mu\text{m}$ . Nach- und vorstehend als erfindungsgemäße Mikrokapsel bezeichnet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Mikrokapsel als Wirkstoffträger zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen. Hierzu können in die erfindungsgemäßen Mikrokapseln Formulier- und Hilfsstoffe neben den Wirkstoffen eingetragen, die eine kontrollierte Wirkstoffabgabe ermöglichen. Als besonders bevorzugt als verwendbarer Formulier- und Hilfsstoff ist Diatomeenerde und / oder Kieselalge anzusehen. Entsprechend können ebenfalls Kieselgel oder dem Fachmann bekanntes entsprechendes Material verwendet werden. Denkbar sind auch anorganische Stoffe entsprechender Polarität und / oder Amorphität, solche Stoffe sind ausdrücklich umfaßt. Zudem können die erwähnten Formulier- und

Hilfsstoffe in Kombination mit bekannten Formulier- und Hilfsstoffen verwendet werden, wie Cellulose, Salze etc.

Prinzipiell kann auch ohne ein Formulier- und Hilfsstoff eine kontrollierte Wirkstofffreigabe erhalten werden, wie aus Fig. 1 ersichtlich. Dies ist insbesondere bei Eingabe von hydrophoben Wirkstoffen in die erfindungsgemäße Mikrokapsel zu erwarten.

Die kontrollierte Freigabe hydrophiler Wirkstoffe kann in einem breiten Rahmen erfolgen durch Auswahl und Kombination der Matrixmaterialien aus Cycloolefincopolymeren und Cycloolefinpolymeren und zusätzlicher Verwendung von Formulier- oder Hilfsstoffe.

Als Wirkstoff wird im Rahmen dieser Erfindung jede biologisch aktive Substanz und Substanzkombination im weitesten Sinne angesehen, vorzugsweise pharmazeutische Wirkstoffe, besonders bevorzugt jedoch Agrochemikalien, die in Landwirtschaft und Gartenbau eingesetzt werden können.

Unter dem Begriff Agrochemikalie fallen Düngemittel, Herbizide, Fungizide, Insektizide und andere Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Vorratsschutzmittel, Pflanzenwuchs- und -hemmstoffe, Silierungs-, Konservierungsmittel sowie Bodenverbesserungsmittel. Selbst Futtermittelzusätze, Tierhygiene- und -arzneimittel oder Aroma- und Duftstoffe werden hierbei nicht ausgeschlossen.

Beispielsweise sind bekannte Wirkstoffe einsetzbar, wie sie z.B. aus Weed Research 26, 441-445 (1986) oder "The Pesticide Manual", 11th edition, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 1997 und dort zitierter Literatur beschrieben sind. Als bekannte Herbizide, die in den erfindungsgemäßen Wirkstoffträger eingetragen werden können, sind z.B. folgende Wirkstoffe zu nennen (Anmerkung: Die Verbindungen sind entweder mit



dem "common name" nach der International Organization for Standardization (ISO) oder mit dem chemischen Namen, ggf. zusammen mit einer üblichen Codenummer bezeichnet):

acetochlor; acifluorfen; aclonifen; AKH 7088, d.h. [[[1-[5-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)-phenoxy]-2-nitrophenyl]-2-methoxyethylidene]-amino]-oxy]-essigsäure und -essigsäuremethylester; alachlor; alloxydim; ametryn; amidosulfuron; amitrol; AMS, d.h. Ammoniumsulfamat; anilofos; asulam; atrazin; azimsulfuron (DPX-A8947); aziprotryn; barban; BAS 516 H, d.h. 5-Fluor-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on; benazolin; benfluralin; benfuresate; bensulfuron-methyl; bensulide; bentazone; benzofenap; benzofluor; benzoylprop-ethyl; benzthiazuron; bialaphos; bifenox; bromacil; bromobutide; bromofenoxim; bromoxynil; bromuron; buminafos; busoxinone; butachlor; butamifos; butenachlor; buthidazole; butralin; butylate; cafenstrole (CH-900); carbetamide; cafentrazone (ICI-A0051); CDAA, d.h. 2-Chlor-N,N-di-2-propenylacetamid; CDEC, d.h. Diethyldithiocarbaminsäure-2-chlorallylester; chlomethoxyfen; chloramben; chlorazifop-butyl, chlormesulon (ICI-A0051); chlorbromuron; chlorbufam; chlorfenac; chlorflurecol-methyl; chloridazon; chlorimuron ethyl; chlornitrofen; chlorotoluron; chloroxuron; chlorpropham; chlorsulfuron; chlorthal-dimethyl; chlorthiamid; cinmethylin; cinosulfuron; clethodim; clodinafop und dessen Esterderivate (z.B. clodinafop-propargyl); clomazone; clomeprop; cloproxydim; clopyralid; cumyluron (JC 940); cyanazine; cycloate; cyclosulfamuron (AC 104); cycloxydim; cycluron; cyhalofop und dessen Esterderivate (z.B. Butylester, DEH-112); cyperquat; cyprazine; cyprazole; daimuron; 2,4-DB; dalapon; desmedipham; desmetryn; di-allate; dicamba; dichlobenil; dichlorprop; diclofop und dessen Ester wie diclofop-methyl; diethatyl; difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; dimefuron; dimethachlor; dimethametryn; dimethenamid (SAN-582H); dimethazone, clomazon; dimethipin; dimetrasulfuron, dinitramine; dinoseb; dinoterb; diphenamid; dipropetryn; diquat; dithiopyr; diuron; DNOC; eglinazone-ethyl; EL 77, d.h. 5-Cyano-1-(1,1-dimethylethyl)-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamid; endothal; EPTC; esprocarb; ethalfluralin; ethametsulfuron-methyl; ethidimuron; ethiozin; ethofumesate; F5231, d.h.

N-[2-Chlor-4-fluor-5-[4-(3-fluorpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl]-phenyl]-ethansulfonamid; ethoxyfen und dessen Ester (z.B. Ethylester, HN-252); etobenzanid (HW 52); fenoprop; fenoxan, fenoxaprop und fenoxaprop-P sowie deren Ester, z.B. fenoxaprop-P-ethyl und fenoxaprop-ethyl; fenoxydim; fenuron; flamprop-methyl; flazasulfuron; fluazifop und fluazifop-P und deren Ester, z.B. fluazifop-butyl und fluazifop-P-butyl; fluchloralin; flumetsulam; flumeturon; flumiclorac und dessen Ester (z.B. Pentylester, S-23031); flumioxazin (S-482); flumipropyn; flupoxam (KNW-739); fluorodifen; fluoroglycofen-ethyl; flupropacil (UBIC-4243); fluridone; flurochloridone; fluroxypyr; flurtamone; fomesafen; fosamine; furyloxyfen; glufosinate; glyphosate; halosafen; halosulfuron und dessen Ester (z.B. Methylester, NC-319); haloxyfop und dessen Ester; haloxyfop-P (= R-haloxyfop) und dessen Ester; hexazinone; imazamethabenz-methyl; imazapyr; imazaquin und Salze wie das Ammoniumsalz; imazethamethapyr; imazethapyr; imazosulfuron; ioxynil; isocarbamid; isopropalin; isoproturon; isouron; isoxaben; isoxapyrifop; karbutilate; lactofen; lenacil; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; metamitron; metazachlor; methabenzthiazuron; metham; methazole; methoxyphenone; methyldymron; metabenzuron, methobenzuron; metobromuron; metolachlor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-methyl; MH; molinate; monalide; monocarbamide dihydrogensulfate; monolinuron; monuron; MT 128, d.h. 6-Chlor-N-(3-chlor-2-propenyl)-5-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamin; MT-5950, d.h. N-[3-Chlor-4-(1-methylethyl)-phenyl]-2-methylpentanamid; naproanilide; napropamide; naptalam; NC 310, d.h. 4-(2,4-dichlorbenzoyl)-1-methyl-5-benzyloxy-pyrazol; neburon; nicosulfuron; nipyracllophen; nitralin; nitrofen; nitrofluorfen; norflurazon; orbencarb; oryzalin; oxadiargyl (RP-020630); oxadiazon; oxyfluorfen; paraquat; pebulate; pendimethalin; perfluidone; phenisopham; phenmedipham; picloram; piperophos; piributicarb; pirifenop-butyl; pretilachlor; primisulfuron-methyl; procyazine; prodiamine; profluralin; proglinazine-ethyl; prometon; prometryn; propachlor; propanil; propaquizafop und dessen Ester; propazine; propham; propisochlor; propyzamide; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prynachlor; pyrazolate; pyrazon;

pyrazosulfuron-ethyl; pyrazoxyfen; pyridate; pyriothion (KIH-2031); pyroxyfop und dessen Ester (z.B. Propargylester); quinclorac; quinmerac; quinoxifop und dessen Esterderivate, quizalofop und quizalofop-P und deren Esterderivate z.B. quizalofop-ethyl; quizalofop-P-tefuryl und -ethyl; renniduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, d.h. 2-[4-Chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol; secbumeton; sethoxydim; siduron; simazine; simetryn; SN 106279, d.h. 2-[[7-[2-Chlor-4-(trifluor-methyl)-phenoxy]-2-naphthalenyl]-oxy]-propansäure und -methylester; sulfentrazone (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfometuron-methyl; sulfosate (ICI-A0224); TCA; tebutam (GCP-5544); tebuthiuron; terbacil; terbucarb; terbutylchlor; terbumeton; terbuthylazine; terbutryn; TFH 450, d.h. N,N-Diethyl-3-[(2-ethyl-6-methylphenyl)-sulfonyl]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid; thienylchlor (NSK-850); thiazafuron; thiazopyr (Mon-13200); thidiazimin (SN-24085); thifensulfuron-methyl; thiobencarb; tiocarbamil; tralkoxydim; tri-allate; triasulfuron; triazofenamide; tribenuron-methyl; triclopyr; tridiphane; trietazine; trifluralin; triflurosulfuron und Ester (z.B. Methylester, DPX-66037); trimeturon; tsitodef; vernolate; WL 110547, d.h. 5-Phenoxy-1-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-1H-tetrazol; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127 und KIH-2023.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine agrochemische Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mikrokapsel. Hierbei wird eine oder mehrere Agrochemikalien gegebenenfalls mit Formulier- und Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde in die erfindungsgemäße Mikrokapsel eingebracht und formuliert und dient vorzugsweise zur Ausbringung in der Landwirtschaft.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mikrokapsel. Hierbei wird ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe gegebenenfalls mit Formulier- und

Hilfsstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde in die erfindungsgemäße Mikrokapsel eingebracht und formuliert.

Unter einer „kontrollierten Wirkstoffabgabe oder kontrollierten Wirkstofffreigabe“ wird verstanden, daß die Wirkstoffe unter Akzeptanz einer den Umständen entsprechenden statistischen Abweichung nach einer bestimmten Zeit und / oder Zeitdauer in einer für den biologischen Organismus vorteilhaften Dosis freigesetzt werden.

Diese Definition beinhaltet auch Extreme. Zum einen die spontane Freigabe der in der Formulierung vorliegenden Wirkstoffe innerhalb einer auf den Wert Null zugehenden Zeitdauer. Zum anderen die minimal erforderliche Menge/Dosis zur Erzielung eines Effekts über eine lange Zeitdauer bis sämtliche in der Formulierung vorliegenden Wirkstoffe freigesetzt sind.

Daher wird für die hier vorliegende Formulierung synonym von einer Depotformulierung oder Formulierung mit kontrollierter Freisetzung gesprochen.

Darüber hinaus zeigt die vorliegende Erfindung, daß eine weitere Veränderung des Freisetzungsprofils durch Auswahl geeigneter Matrixmaterialien (Beispiele 6,7,8 zur Figur 1) und/oder Zusatz polarer Formulier- und Hilfsstoffe möglich ist. Durch Zugabe von Kochsalz oder Zellulose kann die anfängliche Wirkstofffreigabe erhöht werden (Beispiel 9,10 zur Figur 2). Durch die Zugabe von Diatomeenerde wird überraschenderweise ein völlig anderes Freigabeprofil erhalten: Es wird deutlich mehr Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgegeben. Weitere Erhöhung der Wirkstoffabgabe erreicht man durch Verwendung spezifischer „COC“-Typen (Beispiel 11,12,13 zur Figur 3).

In einer bevorzugten Ausführungsform werden daher die eingesetzten Matrixmaterialien für die erfindungsgemäßen Mikrokapseln eingesetzt, welche vorzugsweise mindestens ein Cycloolefincopolymer, ausgewählt aus Polymeren,

enthaltend 0,1 bis 100 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 99,9 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefincopolymeres, polymerisierte Einheiten mindestens eines cyclischen Olefins und 0 bis 99,9%, bevorzugt 0,1 bis 99,9 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmasse des Cycloolefincopolymeres, polymerisierte Einheiten eines acyclischen Olefins enthalten.

Besonders bevorzugt enthalten die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikrokapseln Olefine mit Norbornengrundstruktur, ganz besonders bevorzugt Norbornen und Tetracyclododecen. Bevorzugt sind auch Cycloolefincopolymere, die polymerisierte Einheiten enthalten, die sich ableiten von acyclischen Olefinen mit endständigen Doppelbindungen wie alpha-Olefinen mit 2 bis 20 C-Atomen, besonders bevorzugt sind Ethylen oder Propylen. Ganz besonders bevorzugt sind Norbornen-Ethylen- und Tetracyclododecen-Ethylen-Copolymere.

Zur Ausführung der Erfindung werden die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikrokapseln durch eine heterogene oder homogene Katalyse mit metallorganischen Verbindungen hergestellt. Verwendbar sind Katalysatorsysteme basierend auf Mischkatalysatoren aus Titansalzen und Aluminiumorganylen, wie in DD-A-109 224 und DD-A-237 070 beschreiben. EP-A-156 464, EP 0 582 355 und EP 0 466 279 beschreiben die Herstellung mit Katalysatoren auf Vanadiumbasis. EP-A-283 164, EP-A-407 870, EP-A-485 893 und EP-A-503 422 beschreiben deren Herstellung mit Katalysatoren basierend auf löslichen Metallocenkomplexen. Auf die in diesen Patenten zur Herstellung von Cycloolefincopolymeren beschriebenen Herstellungsverfahren und verwendeten Katalysatorsysteme wird ausdrücklich Bezug genommen.

Die Cycloolefinpolymere können ebenfalls mittels ringöffnende Polymerisation von Cycloolefinen und anschließende Hydrierung der so erhaltenen Produkte gemäß den japanischen Patenten JP 3-14882, JP 3-122137, JP 4-63807, JP 2-227424 und JP 2-276842 hergestellt werden. Eingeschlossen sind ebenfalls

Derivate dieser cyclischen Olefine mit polaren Gruppen, wie Halogen-, Hydroxyl-, Ester-, Alkoxy-, Carboxy-, Cyano-, Amido-, Imido- oder Silylgruppen.

Für die erfindungsgemäßen Mikrokapseln sind als Matrixmaterialien ebenfalls Mischungen aus Cycloolefincopolymeren und Polyolefinen geeignet. Hierfür können bevorzugt folgende Polyolefine eingesetzt werden: Homopolymere des Ethylens und Propylens davon Copolymere; Copolymere auf der Basis von Ethylen mit linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen, Copolymere auf der Basis von Propylen mit linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen, Terpolymere aus Ethylen, Propylen und linearen oder verzweigten Olefinen, wie Buten, Penten, Hexen, Hepten, Octen, Nonen, Decen, Undecen und Dodecen.

„COC“ auf der Basis von Comonomeren, wie Ethylen und 2-Norbornen sind amorphe oder teilkristalline, transparente Werkstoffe. Die Wärmeformbeständigkeiten der Cycloolefincopolymere lassen sich durch die Variation der Anteile der Comonomere in einem weiten Bereich einstellen. Als Anhaltspunkt für die Wärmeformbeständigkeit, wie sie nach ISO 75 Teil 1 und Teil 2 (entspricht DIN 53461, Deutsches Institut für Normung, Berlin, 9. Auflage, 1988, S. 198) an Spritzgußformkörpern bestimmt werden kann, läßt sich für Cycloolefincopolymere die Glasübergangstemperatur heranziehen. Die beschriebenen Cycloolefincopolymere weisen Glasktemperaturen zwischen -20 und 220°C auf.

Die mittlere Molmasse der „COC“ läßt sich durch Wasserstoff-Dosierung, Variation der Katalysatorkonzentration oder Variation der Temperatur in bekannter Weise steuern. Die „COC“ weisen massenmittlere Molmassen  $M_w$  zwischen 1.000 und 10.000.000 g/mol auf. Bevorzugt sind massenmittlere Molmassen  $M_w$  zwischen 1.000 und 5.000.000 g/mol, besonders bevorzugt sind massenmittlere Molmassen  $M_w$  zwischen 1.000 und 1.200.000 g/mol.

Die in den erfindungsgemäßen Matrixmaterialien für Mikro kapseln enthaltenen Cycloolefincopolymere weisen Viskositätszahlen (VZ) zwischen 5 und 1.000 ml/g auf. Bevorzugt sind Viskositätszahlen zwischen 5 und 500 ml/g, besonders bevorzugt sind Viskositätszahlen zwischen 5 und 300 ml/g.

Die Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikro kapseln sind thermoplastische Materialien. Daher lassen sie sich mit allen bekannten Verfahren zur Verarbeitung von thermoplastischen Polymeren verarbeiten. Dazu zählen unter anderem Extrudieren von Folien und Fasern, Extrusionsblasformen von Folien und Flaschen, Spritzblasformen, Spritzgießen und Kalandrieren. Die Fließfähigkeiten der Schmelzen lassen sich über die Variation der Glasstufen und der Molekulargewichte einstellen und an die Bedingungen der Verarbeitungsmethode anpassen.

„COC“ lassen sich auch aus der Lösung verarbeiten. Geeignete Lösungsmittel sind aprotische unpolare Kohlenwasserstoffe wie Dekalin oder Gemische aus linearen und verzweigten Kohlenwasserstoffen.

Sowohl beim Extrudieren als auch beim Spritzgießen wurden bei Temperaturen von 300°C weder Zersetzungsreaktionen noch ein Viskositätsabbau gefunden.

Die Eigenschaften der Matrixmaterialien der erfindungsgemäßen Mikro kapsel können sowohl intrinsisch wie auch durch die Zugabe von Hilfs- und Zusatzstoffen, wie z.B. Weichmachern verändert werden. Optimierte Mischungen können beispielsweise Wachse, Öle, Tenside, Emulgatoren, Fette, Fasern, Füllstoffe und Verstärkungsmittel, Aktivkohle, poröse Stoffe, Salze, allgemein polare Stoffe, Silikate, Zeolithe, Weichmacher, Antioxidantien, UV-Absorber und Lichtschutzmittel, Acrylate, Nickelverbindungen, sterisch gehinderte Amine, Oxalsäurediamide, Phosphite und Phosphonite, peroxidzerstörende Verbindungen, basische Costabilisatoren, Nukleierungsmittel, Gleitmittel, Pigmente, Farbmittel, Flammenschutzmittel, Antistatika, Biostabilisatoren, optische Aufheller, Treibmittel,

organische Peroxide, sowie weitere typische Kunststoffadditive und Verarbeitungshilfsmittel enthalten.

Zur weiteren Ausführung der Erfindung werden verschiedene Ethylen-Norbornen Copolymere zusammen mit dem Wirkstoff und Füllstoffen wie Kochsalz, Zellulose oder Diatomeenerde durch Kneten vermischt. Die Temperaturen liegen bei 100°C. Die Masse wird anschließend gemahlen. Die Teilchengröße liegt zwischen 100 µm - 1000 µm. Der Anteil der Formulier-, Hilfs- und Zusatzstoffe kann zwischen 5 und 50% liegen. Dadurch kann das Freigabeverhalten in der Regel zu höheren Freigaberaten beeinflusst werden. Die Konzentration des Wirkstoffes kann zwischen 1- 50% liegen. Als Pflanzenschutzmittel wird Ethoxysulfuron (3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-(2-ethoxyphenoxy-sulfonyl)-urea ) verwendet, ohne daß die Erfindung darauf beschränkt ist. Die Freigabe des Wirkstoffes kann in vitro gemessen werden. Die Freigabezeiten liegen im Bereich von 10 Tagen bis ca. 4 Wochen.

Figur 1 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikrokapseln gemäß Beispiel 6, 7 und 8.

Figur 2 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikrokapseln gemäß Beispiel 9 und 10.

Figur 3 zeigt die Wirkstofffreigabe der erfindungsgemäßen Mikrokapseln gemäß Beispiel 11, 12 und 13.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterungen der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebenen Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.



## Beispiele

„COC“, die als Matrixmaterial in der erfindungsgemäßen Mikrokapsel dienen.

### Beispiel 1

In einem 70dm<sup>3</sup>-Autoklav, der vorher mit Ethen gespült wurde, wurde eine 48 Gew.-%ige Lösung von Norbornen in Toluol vorgelegt. Durch mehrfaches Aufdrücken von Ethen wurde die Lösung mit Ethen gesättigt. Der auf diese Weise vorbereitete Reaktor wurde im Gegenstrom einer toluolhaltigen Lösung von Methylaluminiumoxanlösung (10 Gew.-%ige Methylaluminiumoxanlösung der Molmasse 1300g/mol nach kryoskopischer Bestimmung) dosiert und 30 Minuten bei 70°C gerührt. Eine Lösung von insgesamt 30 mg des Metallocens Isopropylen-bis-(1-indenyl)-zirkondichlorid in toluolhaltiger Lösung wurde nach 30 minütiger Voraktivierung zugegeben.

Unter Rühren wurde eine Stunde polymerisiert, wobei der Ethylendruck von 20 bar durch Nachdosieren konstant gehalten wurde. Die Menge an Wasserstoff betrug 2000ppm.

Nach Ende der Reaktionszeit wurde das Polymerisationsgemisch in ein Gefäß abgelassen und sofort in 300dm<sup>3</sup> Aceton eingetragen, 30 Minuten gerührt und das ausgefallene Produkt anschließend filtriert. Der Filterkuchen wurde je dreimal abwechselnd mit 10%iger Salzsäure und Aceton gewaschen; der Rückstand in Aceton aufgeschlämmt und erneut filtriert. Das gereinigte Produkt wurde bei 40°C im Vakuum (0,2bar) 24 Stunden getrocknet. Es wurde ein farbloses Polymer mit einer VZ von 92ml/g, einer Glasumwandlungstemperatur von 80°C und einer massenmittleren Molmasse  $M_w = 52300\text{g/mol}$  erhalten.

Dies Produkt wird im folgenden als „COC 1“ bezeichnet.

### Beispiel 2

Die anderen Produkte wurde durch Variation der Art des eingesetzten Metallocens, des Wasserstoffdruckes und der Norbornenmenge hergestellt. Als „COC 2“ wird ein Produkt mit einer VZ von 15ml/g einer Glasumwandlungstemperatur von 55°C und einer massenmitleren Molmasse von 6400g/mol bezeichnet.

### Beispiel 3

„COC 3“ ist ein teilkristalines Cycloolefincopolymer mit einer VZ von 70ml/g, einer Glasumwandlungstemperatur von -6°C, einem Schmelzpunkt von 69°C und einer massenmitleren Molmasse von 34000 g/mol.

### Beispiel 4

37,5g „COC 1“ und 12,5 g des Weißöles Ondina G 41 (Shell) wurden in die auf 100°C erwärmt Mischkammer eines Meßkneters Rheomix 600 / Rheocord 90 von Haake eingewogen. Die Probe wurde anschließend so lange (etwa 30 Minuten) geknetet, bis das Drehmoment als Funktion der Zeit konstant blieb. Das erhaltenen homogene Produkt besaß eine Glasumwandlungstemperatur von 15°C. Im folgenden wird diese Mischung als „COC 4“ bezeichnet.

Im folgenden wird die Herstellung von Mikrokapseln aus „COC“ gemäß Beispiel 1-4 beschrieben.

### Beispiel 5

Zur Herstellung der Mikrokapseln aus Cycloolefincopolymeren als Matrixmaterial wurde ein Meßkneteter Rheomix 600 / Rheocord 90 von Haake eingesetzt. Die Ausgangskomponenten werden unter Stickstoffüberlagerung in die auf 100°C

erwärmte Mischkammer des Kneters eingefüllt. Anschließend wird die Probe bei dieser Temperatur über 15 Minuten mit 20 Umdrehungen pro Minute geknetet, so daß eine homogene Mischung entsteht. Die homogene Verteilung der Komponenten kann daran erkannt werden, daß das Drehmoment als Funktion der Zeit konstant bleibt.

Das Produkt wird anschließend aus dem Knetter entfernt, mit einer Analysenmühle gemahlen und mit Hilfe der Siebanalyse in verschiedene Größenfraktionen aufgetrennt.

Beispiele 6 - 13 für die Art und Menge der verwendeten Ausgangskomponenten:

6. „COC 2“: 3,43g Wirkstoff „Ethoxysulfuron“

7. „COC 3“: 3,43g Wirkstoff „Ethoxysulfuron“

8. „COC 4“: 3,43g Wirkstoff „Ethoxysulfuron“

9. „COC 2“: 21,6g NaCl, 3,23g Wirkstoff „Ethoxysulfuron“

10. „COC 3“: 22,3g Cellulosefasern FIC 200, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

11. „COC 2“: 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

12. „COC 3“: 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

13. „COC 4“: 22,3g Diatomeenerde, 3,43g Wirkstoff Ethoxysulfuron

Die Freigabe des Wirkstoffes wird über die UV-Absorption gemessen. Siehe Beispiele in den Figuren 1-3.

1. Mikrokapsel zur kontrollierten Wirkstofffreigabe enthaltend mindestens ein Cycloolefinpolymer und/oder Cycloolefincopolymer.
2. Mikrokapsel nach Anspruch 1 mit einem mittleren Durchmesser von 1 - 1000  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise 100-600  $\mu\text{m}$ .
3. Mikrokapsel nach Anspruch 1 und 2 enthaltend mindestens ein Formulierungs- und Hilfsstoff.
4. Mikrokapsel nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Diatomeenerde als Formulierungstoff verwendet wird.
5. Mikrokapsel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe und / oder Agrochemikalien enthält.
6. Mikrokapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 5 erhältlich durch Kneten und Mahlen.
7. Verwendung der Mikrokapsel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen.
8. Verwendung der Mikrokapsel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur kontrollierten Freigabe von Agrochemikalien.
9. Verwendung der Mikrokapsel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als pharmazeutische Zusammensetzung.

10. Verwendung der Mikrokapsel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als agrochemische Zusammensetzung.

## Zusammenfassung

HOE 1998/F085

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung einer neuartigen Mikrokapsel, erhältlich aus Cycloolefincopolymeren und / oder Cycloolefinpolymeren mit Hilfe von Formulierstoffen, vorzugsweise Diatomeenerde, zur kontrollierten Wirkstofffreigabe.

Fig. 1

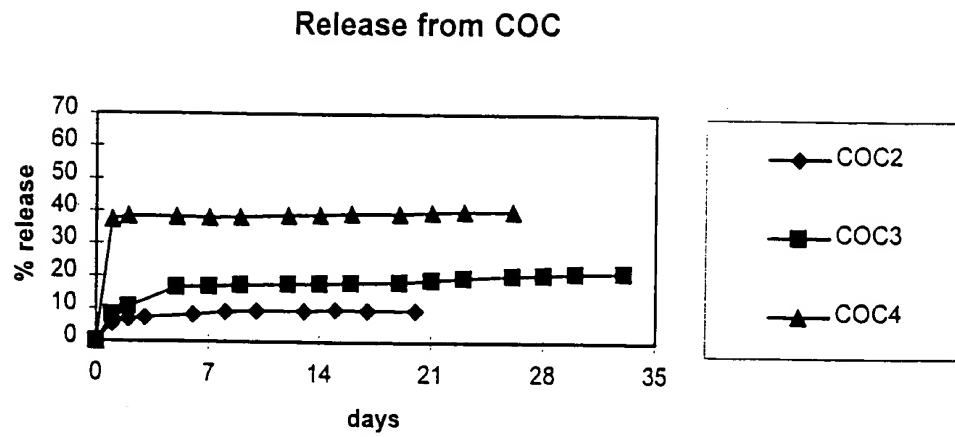


Fig. 2

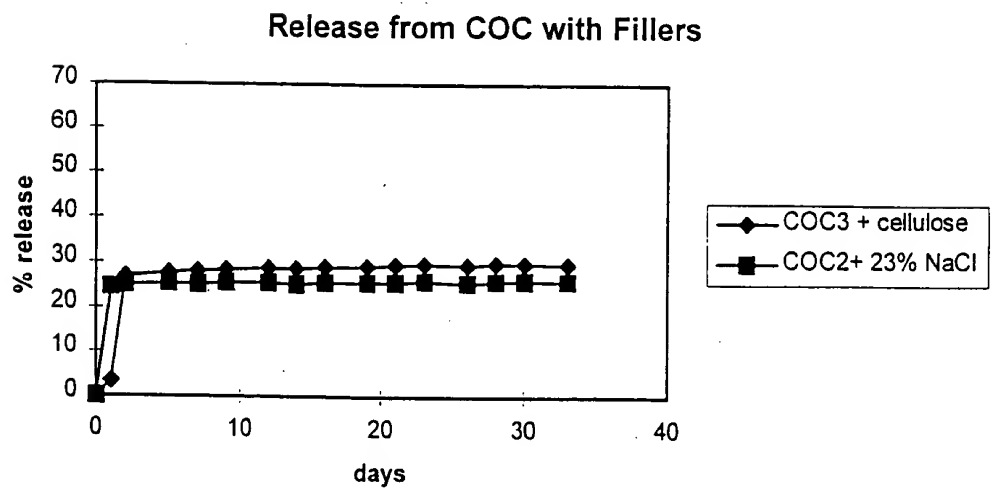


Fig. 3

## Release from COC with Diatom Earth

